

13

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 novembre 2001 (22.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/87253 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 7/40, 7/48, A61P 17/16

(74) Mandataire : BUREAU D.A. CASALONGA-JOSSE; 8, avenue Percier, F-75008 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/01452

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 14 mai 2001 (14.05.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/06381 18 mai 2000 (18.05.2000) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

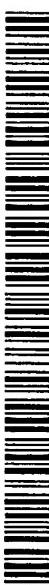
(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :  
CATROUX, Philippe [FR/FR]; 45, rue P. Bert, F-94130 Nogent sur Marne (FR). COTOVIO, José [FR/FR]; 9, rue du Clos Richard, F-77270 Danmartin en Goële (FR). DUCHE, Daniel [FR/FR]; 81, rue de la Santé, F-75013 Paris (FR). GALEY, Jean-Baptiste [FR/FR]; 12, rue Charles Dordain, F-93600 Aulnay sous Bois (FR).

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ; UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*



A1

(54) Title: USE OF N,N'-DIBENZYL ETHYLENE DIAMINE N,N'-DIACETIC ACID DERIVATIVES AS ANTI-POLLUTION AGENT

WO 01/87253

(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES DE L'ACIDE N,N'-DIBENZYL ETHYLENE DIAMINE N,N'-DIACETIQUE COMME AGENT ANTI-POLLUTION

(57) Abstract: The invention concerns the use for topical application of at least a N,N'-dibenzyl ethylene diamine N,N'-acetic acid derivative or salt; a metal complex or an ester of such a derivative as anti-pollution agent, preferably as cosmetic anti-pollution agent.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation en application topique d'au moins un dérivé de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique ou un sel, un complexe métallique ou un ester d'un tel dérivé comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution.

(54) Titre : UTILISATION DE DERIVES DE L'ACIDE N,N'-DIBENZYL ETHYLENE DIAMINE N,N'-DIACETIQUE COMME AGENT ANTI-POLLUTION

### Utilisation de dérivés de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique comme agent anti-pollution.

La présente invention a pour objet l'utilisation en application topique de dérivés de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique comme agent anti-pollution, tout comme un procédé de traitement cosmétique mettant en oeuvre lesdits dérivés.

5 Les ions métalliques sont nécessaires à l'organisme sous forme de traces comme nutriments essentiels. Par exemple, plusieurs fonctions impliquant des polypeptides telles que des fonctions enzymatiques, structurales et immunologiques requièrent des cofacteurs métalliques.

10 Cependant, d'autres ions métalliques, en particulier les ions des métaux lourds lorsqu'ils sont à des concentrations non physiologiques, peuvent altérer ces fonctions. Ainsi, la surexposition aux métaux de l'environnement peut conduire à des effets toxiques.

15 Des études écologiques conduites dans des pays industrialisés montrent que les quantités de métaux présents dans l'atmosphère sont croissantes. Ceci conduit à une augmentation des niveaux de métaux lourds dans les tissus des organismes consécutivement à l'ingestion de nourritures contaminées et à l'exposition aux métaux de l'atmosphère.

20 Les effets de l'accumulation des métaux lourds peuvent être extrêmement dangereux et leur toxicité est due en partie à l'altération des structures tertiaires et quaternaires des protéines, ce qui conduit à une réduction de leur activité catalytique. Les protéines altérées peuvent devenir antigéniques et entraîner une réponse immunitaire. Elles sont alors reconnues par l'organisme comme des agents polypeptidiques étrangers et peuvent causer des réponses auto-immunes.

25 Un autre mécanisme responsable des effets toxiques des métaux

est la substitution compétitive de co-facteurs physiologiques naturels par les métaux lourds à des concentrations non physiologiques. Ainsi, le contrôle des métaux lourds polluants dans l'atmosphère est essentiel pour prévenir des maladies en relation avec l'exposition aux métaux.

5 Du fait de la contamination croissante de l'environnement par les métaux lourds et de leur présence ubiquitaire dans l'écosystème, la peau, le cheveu et les muqueuses accessibles représentent la surface de contact la plus large et favorise donc l'accumulation des métaux et leur absorption ultérieure dans l'organisme.

10 Certains métaux et composés métalliques présents dans les fabrications industrielles, les produits chimiques, la bijouterie, les vêtements, les produits médicamenteux, les colorants et les produits d'entretien sont impliqués dans des réactions d'irritation primaire, des réactions d'allergie et de carcinogénicité au niveau du tissu cutané.

15 Les métaux particulièrement incriminés dans l'environnement sont le cuivre, le cobalt, le zinc, le manganèse, le mercure et le nickel, le plomb et le cadmium.

20 Le rash cutané causé par la dermatite aux métaux est un problème rencontré chez les gens exposés à des quantités élevées de certains ions métalliques. L'exposition au nickel dans l'environnement est largement du à l'usage fréquent de ce métal dans les articles les bijoux, les bracelets de montre et les boutons de vêtement. La sensibilisation au nickel avec le développement de dermatite est un hasard industriel dans certains métiers.

25 Par ailleurs, le dépôt de métaux sur le cheveu est un phénomène inévitable. Le cheveu est un absorbant fort pour les métaux. La fixation est tellement forte qu'une fois ces métaux fixés et capturés par les sites anioniques de la fibre kératinique, ils sont difficiles à elluer. Le degré de fixation des métaux sur le cheveu dépend généralement de plusieurs facteurs tels que la taille de la fibre, sa porosité, et le temps d'exposition. Les métaux comme le cuivre, le plomb et le fer peuvent interférer avec des traitements chimiques tels que la coloration et le permanentage du cheveu.

35 Certains produits cosmétiques contiennent des métaux comme le magnésium, le cuivre ou le fer. L'absorption de ces métaux par les fibres

kératiniques peut interférer avec des traitements chimiques comme les colorations, le blanchiment ou les effets de permanente. Ces interférences peuvent conduire à des problèmes de colorations ou des précipitation comme il est expliqué dans le brevet Américain US-5,635,167.

Il a été montré que certains métaux lourds pénètrent dans la peau et s'accumulent (A.B.G. Lansdown. Critical Reviews in Toxicology. 1995, 25:397-462). A fortes concentrations ils peuvent induire des mécanismes d'oxydation sur les lipides membranaires, une cytotoxicité directe capable d'aboutir à une nécrose cellulaire et une alkylation des nucléophiles cellulaires pouvant être à l'origine de phénomènes de sensibilisation ou de carcinogénèse.

(S.J. Stochs and D. Bagchi. Free Radical Biology and Medicine. 1995, 18:321-336.; M. E. Figueiredo Pereira et coll., The Journal of Biological Chemistry. 1998, 273:12703-12709.; N.L. Acan et coll., 1995, Biochemical and Molecular Medicine, 54:33-37.)

Ainsi, il existe un besoin de compositions qui permettent d'éviter les effets néfastes dus à ces polluants et qui permettent de protéger les matières kératiniques.

Des solutions ont déjà été envisagées dans le traitement cosmétiques et thérapeutiques. On a découvert que des composés avec des groupes soufrés se comportent comme des séquestrants de métaux lourds, comme les métallothionéines dans le brevet EP 0 557 042 A1 ou les composés amino-acides avec des groupements soufrés dans la demande de brevet EP 0 914 815 A1.

La demande de brevet GB 2333705 A mentionne l'utilisation d'acide d'éthylène diamine disuccinique dans des compositions pour le traitement des irritations de la peau par les métaux lourds.

Par ailleurs, la demande WO 94/11338 décrit l'utilisation de N-aryl méthylène éthylène diamine triacétate, N-aryl méthylène iminodiacétate ou N,N'-diaryl méthylène éthylène diamine acétate contre le stress oxydant, à savoir son utilisation thérapeutique pour le traitement de cancers, d'états inflammatoires, d'ischémie/reperfusion, de maladies du système nerveux, et son utilisation contre le vieillissement.

Plus récemment, des dérivés de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique ont été utilisés comme agents dépigmentants de

la peau (EP 0820763).

Le problème posé est donc de protéger la peau contre les métaux et leur effets délétères rencontrés dans la pollution urbaine en sélectionnant des principes actifs qui soient efficaces pour lutter contre ces effets et/ou empêcher la pénétration des métaux dans la peau.

Il a maintenant été constaté, de façon tout à fait surprenante, que l'utilisation de dérivés de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique permettait de protéger les matières kératiniques des effets des polluants.

L'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique présente moins d'effet secondaires que d'autres molécules complexes comme la déferoxamine, l'EHPG, le DTPA. De plus, cette molécule possède des capacités anti-oxydantes.

Par conséquent, cette molécule permet de protéger les matières kératiniques des effets des polluants et de former avec le fer des complexes avec une faible constante d'association, ce qui diminue les risques toxicologiques liés à une perturbation du métabolisme cellulaire.

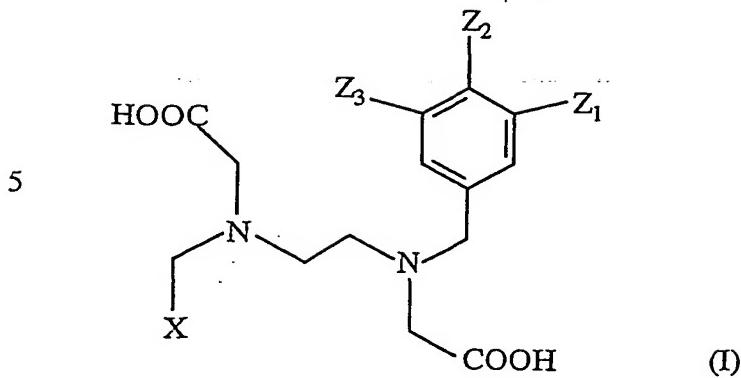
L'application topique de la molécule sous forme non esterifiée permet de conserver l'actif en situation extracellulaire, ce qui permet d'une part de limiter les risques d'interaction avec les ions divalents intracellulaires et d'autre part d'éviter une concentration par chélation des métaux provenant de la pollution dans la cellule.

Ces dérivés permettent une meilleure régénération cellulaire, tout comme un retour à une homéostasie, permettant ainsi d'obtenir des matières kératiniques plus saines.

Ainsi, l'invention a pour objet principal l'utilisation en application topique d'au moins un dérivé de l'acide N,N'-dibenzyl éthylène diamine N,N'-diacétique comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution.

On entend par agent cosmétique anti-pollution un agent qui protège la peau et les matières kératiniques de façon à prévenir, atténuer et/ou supprimer les effets délétères des métaux.

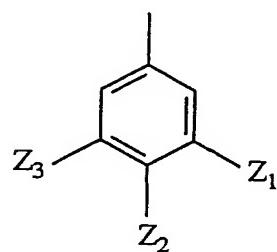
Ces dérivés peuvent notamment correspondre à ceux de formule (I) :



10

dans laquelle X représente COOH ou un cycle

15



20

où  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ , indépendamment les uns des autres, peuvent être H, OR ou R, R représentant un radical alkyle en  $C_1-C_8$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué, ou un sel, un complexe métallique ou un ester d'un tel dérivé.

25

Le radical alkyle en  $C_1-C_8$  est de préférence un radical saturé en  $C_1-C_4$ , tels que méthyle, éthyle, isopropyle et tert-butyle.

30

Comme substituant possible, on peut citer par exemple le groupe hydroxyle et les halogènes.

Comme sels, on peut citer les sels d'addition avec un acide minéral ou organique comme les acides sulfurique, chlorhydrique, nitrique, phosphorique ou acétique, et les sels d'addition avec une base minérale ou organique comme la soude, la potasse ou la triéthanolamine.

Comme complexes métalliques, on peut citer les complexes formés par addition de  $ZnCl_2$  ou  $CaCl_2$ , par exemple.

Comme esters, on peut citer notamment l'ester méthylique ou

l'ester éthylique.

Les composés utilisés dans la présente invention peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans WO 94/11338.

De façon préférentielle, le dérivé de formule (I) est choisi parmi l'acide N,N'-di-(3-hydroxybenzyle)-éthylène diamine N,N'-diacétique et l'acide N,N'-di-(3,4,5-triméthoxybenzyle)-éthylène diamine N,N'-diacétique.

Selon l'invention, les dérivés de formule (I) sont utilisés afin de protéger les matières kératiniques des effets des métaux ou éléments métalloïdes polluants.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par matières kératiniques notamment la peau, le cuir chevelu, les cheveux, les cils, les sourcils, les ongles et les muqueuses.

Les dérivés de formule (I) sont utilisés pour leur effet cytoprotecteur des matières kératiniques vis-à-vis des métaux ou éléments métalloïdes polluants.

Ils sont encore utilisés comme agents anti-polluants pour augmenter la régénération cellulaire et un retour à une homéostasie au niveau des matières kératiniques, afin d'obtenir des matières kératiniques plus saines.

L'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un dérivé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou un sel, un complexe métallique ou un ester d'un tel dérivé, dans ou pour la préparation d'une composition, préférentiellement cosmétique, à application topique anti-polluante.

Il a été constaté que les compositions utilisées selon l'invention présentent en outre de bonnes propriétés de stabilité et ne présentent pas de problèmes de toxicité liés à une perturbation du métabolisme cellulaire.

La composition anti-polluante conforme à l'invention peut contenir de 0,005% à 10% et de préférence de 0,1 à 5% en poids de composé de formule (I) par rapport au poids total de la composition.

La composition utilisée dans l'invention peut contenir en outre au moins un autre composé anti-pollution.

Ce dernier est notamment choisi parmi les anthocyanes et/ou ses

dérivés, les composés contenant une fonction thio-éther, sulfoxide ou sulfone, l'ergothionéine et/ou ses dérivés, les chélateurs de métaux comme, les antioxydants, les extraits cellulaires de végétal de la famille des Pontederiaceae. Parmi les antioxydants, on choisira plus particulièrement les polyphénols et entre autre l'acide ellagique.

La composition utilisée dans l'invention, de préférence cosmétique, peut contenir en outre un milieu cosmétiquement acceptable qui est plus particulièrement constitué d'eau et/ou éventuellement de solvant organique cosmétiquement acceptable. Les solvants organiques peuvent représenter de 5 à 98% du poids total de la composition. Ils peuvent être choisis dans le groupe constitué par les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants amphiphiles ou leurs mélanges. Parmi les solvants organiques hydrophiles, on peut citer par exemple des alcools mono- ou polyfonctionnels tels que des mono-alcools inférieurs, linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 8 atomes de carbone comme l'éthanol, le propanol, le butanol, l'isopropanol, l'isobutanol, les polyéthylèneglycols éventuellement oxyéthylénés ayant de 6 à 80 oxydes d'éthylène, les polyols tels que le propylèneglycol, l'isoprène glycol, le butylèneglycol, le glycérol, le sorbitol et ses dérivés, les mono- ou dialkyles d'isosorbide dont les groupements alkyle ont de 1 à 5 atomes de carbone comme le diméthyl isosorbide, les éthers de glycol comme le diéthylène glycol mono-méthyle ou mono-éthyléther et les éthers de polypropylène glycol comme le dipropylène glycol méthyléther. Comme solvants organiques lipophiles, on peut citer par exemple les esters gras tels que l'adipate de diisopropyle, l'adipate de dioctyle, les benzoates d'alkyle. Comme solvants organiques amphiphiles, on peut citer des polyols tels que des dérivés de propylèneglycol (PPG), tels que les esters de polypropylène glycol et notamment les esters de polypropylène glycol et d'acides gras, de PPG et d'alcools gras comme le PPG-23 oleyléther et le PPG-36 oléate.

Afin que les compositions cosmétiques ou dermatologiques de l'invention soient plus agréables à utiliser (plus douces à l'application, plus nourrissantes, plus émollientes), il est possible d'ajouter une phase grasse dans le milieu de ces compositions.

La phase grasse représente, de préférence, de 0 à 50% en poids

total de la composition.

Cette phase grasse peut comporter une ou plusieurs huiles choisies de préférence dans le groupe constitué par :

- les silicones volatiles ou non-volatiles, linéaires, ramifiées ou cycliques, organo-modifiées ou non, hydrosolubles ou liposolubles,
- 5 - les huiles minérales telles que l'huile de paraffine et de vaseline,
- les huiles d'origine animale telles que le perhydrosqualène,
- les huiles d'origine végétale telles que l'huile d'amandes douces, l'huile d'avocat, l'huile de ricin, l'huile d'olive, l'huile de jojoba, l'huile de sésame, l'huile d'arachide, l'huile de macadamia, l'huile de pépins de raisin, l'huile de colza, l'huile de coprah,
- 10 - les huiles synthétiques telles que l'huile de Purcellin, les isoparaffines,
- 15 - les huiles fluorées et perfluorées,
- les esters d'acides gras tels que l'huile de Purcellin.

Elle peut aussi comporter comme matières grasses (un) ou plusieurs alcools gras, acides gras ou cires (paraffine, cire de polyéthylène, Carnauba, cire d'abeilles).

20 De façon connue, toutes les compositions de l'invention peuvent en outre contenir des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique et dermatologique tels que les gélifiants et/ou épaisseurs classiques aqueux ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, des antioxydants, les parfums, les émulsionnats, les agents hydratants, les agents pigmentants, les dépigmentants, les agents kératolytiques, les vitamines, les émollients, les séquestrants, les tensio-actifs, les polymères, les agents alcalinisants ou acidifiants, les charges, les agents anti-radicaux libres, les céramides, les filtres solaires, notamment ultra-violets, les répulsifs pour insectes, les agents amincissants, les matières colorantes, les bactéricides, les anti-pelliculaires.

30 Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à la composition selon l'invention, de

manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition conforme à l'invention ne soient pas, ou实质iellement pas, altérées par l'addition envisagée.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galléniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide ou d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérolites, ces sphérolites pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules, ou mieux, des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

Les compositions selon l'invention peuvent être plus ou moins fluides et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse.

Elles peuvent éventuellement être appliquées sur la peau sous forme d'aérosol.

Elles peuvent également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick.

Elles peuvent être utilisées comme produit de soin et/ou comme produit de maquillage.

Les compositions de l'invention peuvent avoir un pH compris entre 3 et 8, préférentiellement entre 5 et 7.

Un autre objet de l'invention consiste en un procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, consistant à appliquer sur la matière kératinique une quantité cosmétiquement efficace d'au moins un dérivé de formule (I) tel que défini ci-dessus.

Un autre procédé de traitement cosmétique selon l'invention, destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, consiste à appliquer sur la matière kératinique une composition cosmétique selon l'invention telle que définie ci-dessus.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention, sans pour autant présenter un caractère limitatif.

**EXEMPLE I****Effet protecteur de l'acide N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl)éthylène diamine N,N'-diacétique**

5

**I. Protocole**

L'effet cytotoxique du cadmium sur kératinocytes humains en culture a été évalué par une technique de mesure de la viabilité cellulaire appelée test d'incorporation du rouge neutre (E. Borenfreund et J.A. Puerner. Tissue Culture Methods. 1984, 9:7-9).

L'étude a été réalisée sur une culture monocouche de kératinocytes humains issus de plasties chirurgicales. Les cellules sont ensemencées à J-3 en boîtes de culture 96 puits à raison de 25 000 cellules/cm<sup>2</sup> dans 100 µl de milieu de culture (milieu défini sans sérum de veau, NR2, Biofluids). Les incubations sont réalisées en étuve à 37°C en atmosphère humide et enrichies à 5% de CO<sub>2</sub>.

Les cellules sont traitées 24 heures par des concentrations croissantes (0, 10, 25, 50, 75, 100, 150 et 200 µM) de chlorure de cadmium (CdCl<sub>2</sub>) seul, de façon à déterminer sa cytotoxicité. Parallèlement, on réalise un traitement dans les mêmes conditions, mais en présence d'acide N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl)éthylène diamine N,N'-diacétique (100 et 50 µM). Les incubations sont réalisées en étuve à 37°C, en atmosphère humide.

A la fin de la période de contact, on réalise un test d'incorporation de rouge neutre et on effectue une lecture spectrophotométrique à 550 nm.

Pour ce faire, on rince les cellules par du tampon PBS afin d'éliminer les solutions de traitement; on ajoute 100 µl par puits d'une solution à 0,5 mg/ml de rouge neutre dans le milieu de culture; on incube à 37°C 5% de CO<sub>2</sub>, sous atmosphère humide, pendant 3 heures; on rince au PBS; on fixe avec une solution de formol/calcium, pendant 1 minute; on extrait le rouge neutre par 100 µl/puits d'une solution d'éthanol-acide acétique; on lit la densité optique au spectrophotomètre à 550 nm et on calcule la concentration de CdCl<sub>2</sub>, entraînant une chute de 50% de la

viabilité = CI-50.

## II. Résultats

5

Les résultats sont des résultats moyens. On a effectué 3 expériences indépendantes et on a effectué 4 mesures par expérience.

10 Les résultats donnés en concentration provoquant une chute de 50% de la viabilité cellulaire sont repris dans le tableau suivant:

15 Cytotoxicité du chlorure de cadmium envers les kératinocytes humains en culture, en présence ou en absence d'acide N,N'-diméthyl éthylène diamine N,N'-diacétique, à deux concentrations: 50 µM et 100 µM.

CI.50 du chlorure de cadmium			
sans protecteur		avec protecteur	
Moyenne +/- SEM		Moyenne +/- SEM	
		50 µM	100 µM
25	39 +/- 1,15 µM	92 +/- 7,5µM	122 +/- 4,6 µM

30 Le chlorure de cadmium seul présente une toxicité importante avec une CI.50 de 39µM. En présence d'acide N,N'-diméthyl éthylène diamine N,N'-diacétique, la cytotoxicité du chlorure de cadmium diminue significativement (ce qui correspond à une augmentation de la CI.50).  
 - à 50 µM de protecteur, la cytotoxicité diminue d'un facteur 2,3.  
 - à 100 µM de protecteur, la cytotoxicité diminue d'un facteur 3,1.

### III. Conclusion

A partir d'un modèle biologique in vitro, il a été démontré qu'un agent représentatif d'une catégorie de polluants atmosphériques comme le cadmium, entraîne dans les conditions expérimentales une forte toxicité, et que l'acide N,N'-bis-(3,4,5-triméthoxybenzyl)éthylène diamine N,N'-diacétique protège de façon importante les cellules contre la toxicité de ce polluant.

EXEMPLES DE FORMULATION5      **Exemple 1:**

Selon les techniques usuelles de préparation, on mélange les constituants ci-dessous pour préparer une émulsion.

10

l'acide N,N'-di-(3,4,5-triméthoxybenzyle)-éthylène diamine N,N'- diacétique      1      g

15

polyéthylèneglycol oxyéthyléné par 50 moles d'oxyde d'éthylène      3      g

monodiglycérylstéarate      3      g

huile de vaseline      24      g

20

alcool cétylique      5      g

eau      qsp      100      g

**Exemple 2:**

De la même manière, on prépare une émulsion selon une technique classique, à partir des composés suivants:

5

l'acide N,N'-di-(3-hydroxybenzyle)-éthylène diamine N,N'-diacétique 0,1 g

10

octylpalmitate 10 g

glycérylisostéarate 4 g

15

huile de vaseline 24 g

vitamine E 1 g

glycérol 3 g

eau qsp 100 g

**Exemple 3:**

A partir des constituants ci-dessous, on formule la composition suivante:

5

l'acide N,N'-di-(3-hydroxybenzyle)-éthylène diamine N,N'-diacétique 2 g

10

huile de jojoba 13 g

parabenzoxy benzoate de méthyle et d'isopropyle 0,05 g

15

sorbate de potassium 0,3 g

cyclopentadimethylsiloxane 10 g

alcool stéarylque 1 g

acide stéarique 4 g

20

stéarate de polyéthylèneglycol 3 g

vitamine E 1 g

glycérol 3 g

25

eau qsp 100 g

**Exemple 4:**

A partir des constituants ci-dessous, on formule la composition suivante:

5

l'acide N,N'-di-(3-hydroxybenzyle)-éthylène diamine N,N'-diacétique 1,5 g

10

huile de paraffine 13 g  
parabenzoxy benzoate de méthyle et d'isopropyle 0,05 g

15

sorbate de potassium 0,3 g

cyclopentadimethylsiloxane 10 g

acide ellagique 0,1 g

alcool stéarylque 1 g

20 acide stéarique 4 g

stéarate de polyéthylèneglycol 3 g

vitamine E 1 g

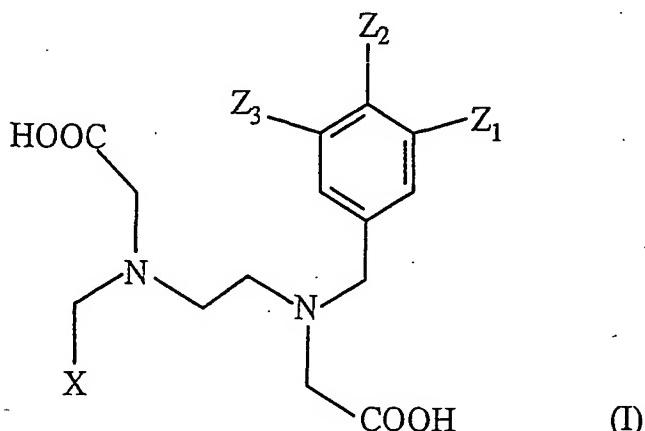
25 glycérol 3 g

eau qsp 100 g

## REVENDICATIONS

1. Utilisation en application topique comme agent anti-pollution, préférentiellement comme agent cosmétique anti-pollution d'au moins un dérivé de formule (I) :

5

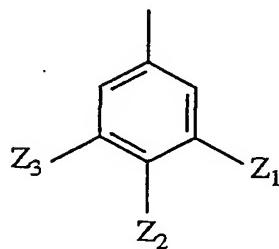


10

15

dans laquelle X représente COOH ou un cycle

20



25

où  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ , indépendamment les uns des autres, peuvent être H, OR ou R, R représentant un radical alkyle en  $C_1-C_8$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué, ou un sel, un complexe métallique ou un ester d'un tel dérivé.

30

2. Utilisation en application topique d'au moins un dérivé de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, comme agent, préférentiellement cosmétique, présentant un effet cytoprotecteur des matières kératiniques vis-à-vis des métaux ou éléments métalloïdes

polluants.

3. Utilisation en application topique d'au moins un dérivé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1 ou 2, pour augmenter la régénération cellulaire et un retour à une homéostasie au niveau des matières kératiniques, afin d'obtenir des matières kératiniques plus saines.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le dérivé de formule (I) est choisi parmi l'acide N,N'-di-(3-hydroxybenzyle)-éthylène diamine N,N'-diacétique et l'acide N,N'-di-(3,4,5-triméthoxybenzyle)-éthylène diamine N,N'- diacétique.

5. Utilisation d'un dérivé de formule (I) telle que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans ou pour la préparation d'une composition, de préférence cosmétique, à application topique anti-polluante.

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que ladite composition cosmétique anti-polluante contient de 0,005% à 10% et de préférence de 0,1 à 5% en poids de composé de formule (I) par rapport au poids total de la composition.

7. Utilisation selon la revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre au moins un autre composé anti-pollution.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que ledit composé anti-pollution est choisi parmi les anthocyanes et/ou ses dérivés, les composés contenant une fonction thio-éther, sulfoxide ou sulfone, l'ergothionéine et/ou ses dérivés, les chélateurs de métaux comme, les antioxydants et notamment l'acide ellagique, les extraits cellulaires de végétal de la famille des Pontederiaceae.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce que la composition contient en outre un milieu cosmétiquement acceptable constitué d'eau et/ou d'au moins un solvant organique choisi dans le groupe constitué par les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants amphiphiles ou leurs mélanges.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que les solvants organiques sont choisis dans le groupe constitué par les

alcools mono- ou polyfonctionnels, les polyéthylène glycols éventuellement oxyéthylénés, les esters de polypropylène glycol, le sorbitol et ses dérivés, les dialkyls d'isosorbide, les éthers de glycol et des éthers de polypropylène glycol, les esters gras.

5           11. Utilisation selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le ou les solvants organiques représentent de 5 à 98% du poids total de la composition.

10          12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, caractérisée en ce que la composition comprend en outre au moins une phase grasse.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que la phase grasse représente de 0 à 50% du poids total de la composition.

14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 à 13, caractérisée par le fait que la composition contient en outre au moins un additif choisi dans le groupe constitué par les gélifiants et/ou épaississants classiques aqueux ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, des antioxydants, les parfums, les émulsionnats, les agents hydratants, les agents pigmentants, les dépigmentants, les agents kératolytiques, les vitamines, les émollients, les séquestrants, les tensio-actifs, les polymères, les agents alcalinisants ou acidifiants, les charges, les agents anti-radicaux libres, les céramides, les filtres solaires, notamment ultra-violets, les répulsifs pour insectes, les agents amincissants, les matières colorantes, les bactéricides, les anti-pelliculaires.

25          15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 à 14, caractérisée en ce que la composition se présente sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide ou d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérule.

30          16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 à 15, caractérisée en ce que la composition a l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse ou d'un solide.

35          17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 5 à 16,

caractérisée en ce que la composition présente un pH compris entre 3 et 8, préférentiellement entre 5 et 7.

18. Procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la matière kératinique une quantité cosmétiquement efficace d'au moins un dérivé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1 ou 4.

19. Procédé de traitement cosmétique destiné à obtenir une protection de l'organisme contre les effets de la pollution, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la matière kératinique une composition cosmétique telle que définie dans l'une quelconque des revendications 5 à 17.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 A61K7/40 A61K7/48 A61P17/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 703 095 A (DUMATS JACQUELINE ET AL) 30 December 1997 (1997-12-30) cited in the application column 9 -column 11; claims 1,2; examples A-F ---	5,12,18
A	J.-B. GALEY ET AL: "Protection against oxidative damage by iron chelators: Effect of lipophilic analogues and prodrugs of N,N'-Bis(3,4,5-trimethoxybenzyl)ethylenediamine-N,N-diacetic acid" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 43, no. 7, March 2000 (2000-03), pages 1418-1421, XP002161560 WASHINGTON US page 1418 ---	1,5,12, 18 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  8 October 2001	Date of mailing of the international search report  17/10/2001
Name and mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Voyiazoglou, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 01/01452

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 01 060 A (SCHERING AG) 10 July 1997 (1997-07-10) claims 1,11 ----	1
A	FR 2 768 145 A (OREAL) 12 March 1999 (1999-03-12) claims 1,13 ----	1,5,12
A	US 5 683 684 A (MONTASTIER CHRISTIANE ET AL) 4 November 1997 (1997-11-04) claim 1 ----	18
A	US 4 885 156 A (KOTILAINEN RISTO M ET AL) 5 December 1989 (1989-12-05) claim 1 ----	18
A	DE 198 02 539 A (JARISCH REINHART DR) 29 July 1999 (1999-07-29) claims 1,10 ----	1,5,12
A	GB 2 333 705 A (PROCTER & GAMBLE) 4 August 1999 (1999-08-04) cited in the application claims 1,4 ----	1,5,12
A	EP 0 557 042 A (INDENA SPA) 25 August 1993 (1993-08-25) cited in the application claims 1,16 ----	5,12,18
A	US 5 834 518 A (GALEY JEAN-BAPTISTE ET AL) 10 November 1998 (1998-11-10) cited in the application claims 1,2 ----	18

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01452

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date	
US 5703095	A	30-12-1997	FR FR AT DE DE EP ES WO JP US	2698095 A1 2706889 A1 185548 T 69326776 D1 69326776 T2 0668854 A1 2136723 T3 9411338 A1 8506090 T 5629436 A	20-05-1994 30-12-1994 15-10-1999 18-11-1999 02-03-2000 30-08-1995 01-12-1999 26-05-1994 02-07-1996 13-05-1997
DE 19601060	A	10-07-1997	DE AT AU CA WO DE EP ES GR JP NO PT US	19601060 A1 191456 T 1870397 A 2241825 A1 9725305 A1 59604919 D1 0871608 A1 2145517 T3 3033822 T3 2000502715 T 983103 A 871608 T 6080785 A	10-07-1997 15-04-2000 01-08-1997 17-07-1997 17-07-1997 11-05-2000 21-10-1998 01-07-2000 31-10-2000 07-03-2000 03-07-1998 31-07-2000 27-06-2000
FR 2768145	A	12-03-1999	FR AU EP WO JP US US	2768145 A1 9080398 A 0966426 A1 9912891 A1 2000506546 T 6218432 B1 2001016592 A1	12-03-1999 29-03-1999 29-12-1999 18-03-1999 30-05-2000 17-04-2001 23-08-2001
US 5683684	A	04-11-1997	FR AU CA DE DE EP ES WO JP US	2674748 A1 1649692 A 2107568 A1 69211686 D1 69211686 T2 0577718 A1 2090631 T3 9217160 A1 6506213 T 5869034 A	09-10-1992 02-11-1992 04-10-1992 25-07-1996 12-12-1996 12-01-1994 16-10-1996 15-10-1992 14-07-1994 09-02-1999
US 4885156	A	05-12-1989	FI AU CN EP WO IN	862881 A 7707987 A 1030356 A 0273966 A1 8800044 A1 167103 A1	18-01-1988 29-01-1988 18-01-1989 13-07-1988 14-01-1988 01-09-1990
DE 19802539	A	29-07-1999	DE	19802539 A1	29-07-1999
GB 2333705	A	04-08-1999	NONE		
EP 0557042	A	25-08-1993	AT CA DE	138559 T 2089530 A1 4212134 A1	15-06-1996 18-08-1993 19-08-1993

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01452

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0557042	A		DE 69302838 D1 DE 69302838 T2 DK 557042 T3 EP 0557042 A1 ES 2087652 T3 GR 3020076 T3 HK 139996 A JP 6179626 A SG 48724 A1 US 5431923 A US 5268175 A	04-07-1996 02-10-1996 17-06-1996 25-08-1993 16-07-1996 31-08-1996 02-08-1996 28-06-1994 18-05-1998 11-07-1995 07-12-1993
US 5834518	A	10-11-1998	FR 2751538 A1 AT 196247 T AU 692736 B2 AU 2490397 A DE 69703068 D1 DE 69703068 T2 EP 0820763 A2 ES 2152638 T3 JP 3001834 B2 JP 10067615 A US 6005006 A	30-01-1998 15-09-2000 11-06-1998 12-02-1998 19-10-2000 01-02-2001 28-01-1998 01-02-2001 24-01-2000 10-03-1998 21-12-1999

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01452

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE			
CIB 7	A61K7/40	A61K7/48	A61P17/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 703 095 A (DUMATS JACQUELINE ET AL) 30 décembre 1997 (1997-12-30) cité dans la demande colonne 9 -colonne 11; revendications 1,2; exemples A-F	5,12,18
A	J.-B. GALEY ET AL: "Protection against oxidative damage by iron chelators: Effect of lipophilic analogues and prodrugs of N,N'-Bis(3,4,5-trimethoxybenzyl)ethylenediamine-N,N-diacetic acid" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 43, no. 7, mars 2000 (2000-03), pages 1418-1421, XP002161560 WASHINGTON US page 1418	1,5,12, 18

-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgarion orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
8 octobre 2001	17/10/2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé  Voyiazoglou, D

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la Recherche Internationale No  
PCT/FR 01/01452

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 196 01 060 A (SCHERING AG) 10 juillet 1997 (1997-07-10) revendications 1,11 ---	1
A	FR 2 768 145 A (OREAL) 12 mars 1999 (1999-03-12) revendications 1,13 ---	1,5,12
A	US 5 683 684 A (MONTASTIER CHRISTIANE ET AL) 4 novembre 1997 (1997-11-04) revendication 1 ---	18
A	US 4 885 156 A (KOTILAINEN RISTO M ET AL) 5 décembre 1989 (1989-12-05) revendication 1 ---	18
A	DE 198 02 539 A (JARISCH REINHART DR) 29 juillet 1999 (1999-07-29) revendications 1,10 ---	1,5,12
A	GB 2 333 705 A (PROCTER & GAMBLE) 4 août 1999 (1999-08-04) cité dans la demande revendications 1,4 ---	1,5,12
A	EP 0 557 042 A (INDENA SPA) 25 août 1993 (1993-08-25) cité dans la demande revendications 1,16 ---	5,12,18
A	US 5 834 518 A (GALEY JEAN-BAPTISTE ET AL) 10 novembre 1998 (1998-11-10) cité dans la demande revendications 1,2 ----	18

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01452

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5703095	A 30-12-1997	FR 2698095 A1 FR 2706889 A1 AT 185548 T DE 69326776 D1 DE 69326776 T2 EP 0668854 A1 ES 2136723 T3 WO 9411338 A1 JP 8506090 T US 5629436 A	20-05-1994 30-12-1994 15-10-1999 18-11-1999 02-03-2000 30-08-1995 01-12-1999 26-05-1994 02-07-1996 13-05-1997
DE 19601060	A 10-07-1997	DE 19601060 A1 AT 191456 T AU 1870397 A CA 2241825 A1 WO 9725305 A1 DE 59604919 D1 EP 0871608 A1 ES 2145517 T3 GR 3033822 T3 JP 2000502715 T NO 983103 A PT 871608 T US 6080785 A	10-07-1997 15-04-2000 01-08-1997 17-07-1997 17-07-1997 11-05-2000 21-10-1998 01-07-2000 31-10-2000 07-03-2000 03-07-1998 31-07-2000 27-06-2000
FR 2768145	A 12-03-1999	FR 2768145 A1 AU 9080398 A EP 0966426 A1 WO 9912891 A1 JP 2000506546 T US 6218432 B1 US 2001016592 A1	12-03-1999 29-03-1999 29-12-1999 18-03-1999 30-05-2000 17-04-2001 23-08-2001
US 5683684	A 04-11-1997	FR 2674748 A1 AU 1649692 A CA 2107568 A1 DE 69211686 D1 DE 69211686 T2 EP 0577718 A1 ES 2090631 T3 WO 9217160 A1 JP 6506213 T US 5869034 A	09-10-1992 02-11-1992 04-10-1992 25-07-1996 12-12-1996 12-01-1994 16-10-1996 15-10-1992 14-07-1994 09-02-1999
US 4885156	A 05-12-1989	FI 862881 A AU 7707987 A CN 1030356 A EP 0273966 A1 WO 8800044 A1 IN 167103 A1	18-01-1988 29-01-1988 18-01-1989 13-07-1988 14-01-1988 01-09-1990
DE 19802539	A 29-07-1999	DE 19802539 A1	29-07-1999
GB 2333705	A 04-08-1999	AUCUN	
EP 0557042	A 25-08-1993	AT 138559 T CA 2089530 A1 DE 4212134 A1	15-06-1996 18-08-1993 19-08-1993

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document de Internationale No

PCT/FR 01/01452

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0557042	A	DE 69302838 D1 DE 69302838 T2 DK 557042 T3 EP 0557042 A1 ES 2087652 T3 GR 3020076 T3 HK 139996 A JP 6179626 A SG 48724 A1 US 5431923 A US 5268175 A	04-07-1996 02-10-1996 17-06-1996 25-08-1993 16-07-1996 31-08-1996 02-08-1996 28-06-1994 18-05-1998 11-07-1995 07-12-1993
US 5834518	A 10-11-1998	FR 2751538 A1 AT 196247 T AU 692736 B2 AU 2490397 A DE 69703068 D1 DE 69703068 T2 EP 0820763 A2 ES 2152638 T3 JP 3001834 B2 JP 10067615 A US 6005006 A	30-01-1998 15-09-2000 11-06-1998 12-02-1998 19-10-2000 01-02-2001 28-01-1998 01-02-2001 24-01-2000 10-03-1998 21-12-1999

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**